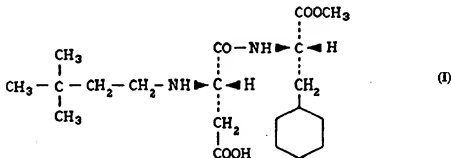




## DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITE DE COOPERATION EN MATIERE DE BREVETS (PCT)

(51) Classification internationale des brevets <sup>6</sup> : <b>C07K 5/06</b>	<b>A1</b>	(11) Numéro de publication internationale: <b>WO 95/30688</b>  (43) Date de publication internationale: 16 novembre 1995 (16.11.95)
(21) Numéro de la demande internationale: <b>PCT/FR95/00588</b>  (22) Date de dépôt international: <b>5 mai 1995 (05.05.95)</b>	(81) Etats désignés: AM, AT, AU, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GE, HU, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LK, LR, LT, LU, LV, MD, MG, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, TJ, TM, TT, UA, UG, US, UZ, VN, brevet européen (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), brevet OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG), brevet ARIPO (KE, MW, SD, SZ, UG).	
(30) Données relatives à la priorité: <b>94/05675 9 mai 1994 (09.05.94) FR</b>		
(71)(72) Déposants et inventeurs: NOFRE, Claude [FR/FR]; 119, cours Albert-Thomas, F-69003 Lyon (FR), TINTI, Jean-Marie [FR/FR]; 5, impasse de la Drelisteire, F-69680 Chassieu (FR).		
(74) Mandataires: HUBERT, Philippe etc.; Cabinet Beau de Loménie, 158, rue de l'Université, F-75007 Paris (FR).	Publiée <i>Avec rapport de recherche internationale. Avant l'expiration du délai prévu pour la modification des revendications, sera republiée si de telles modifications sont reçues.</i>	

(54) Titre: N-[N-(3,3-DIMETHYLBUTYL)-L- $\alpha$ -ASPARTYL]-L-HEXAHYDROPHENYLALANINE 1-METHYL ESTER USEFUL AS A SWEETENING AGENT AND METHOD OF PREPARATION(54) Titre: N-[N-(3,3-DIMETHYLBUTYL)-L- $\alpha$ -ASPARTYL]-L-HEXAHYDROPHENYLALANINE 1-METHYL ESTER UTILE COMME AGENT EDULCORANT, SON PROCEDE DE PREPARATION

## (57) Abstract

Novel sweetening compound in the form of N-[N-(3,3-dimethylbutyl)-L- $\alpha$ -aspartyl]-L-hexahydrophenylalanine 1-methyl ester of formula (I) and method of preparation. The invention is characterized in that a hydroalcohol solution of aspartam and 3,3-dimethylbutyraldehyde having a pH of 4.5-5 is treated with hydrogen at ambient temperature at a pressure of 3 bars in the presence of a platinum-based catalyst such as platinum black and platinum oxide, and in that the product is purified by precipitation and filtration, after the alcohol part of the solvent is eliminated by the use of a vacuum.

## (57) Abrégé

Nouveau composé édulcorant caractérisé en ce qu'il s'agit du N-[N-(3,3-diméthylbutyl)-L- $\alpha$ -aspartyl]-L-hexahydrophénylalanine 1-méthyl ester de formule (I) et son procédé de préparation caractérisé en ce que l'on traite une solution hydroalcoolique de pH 4,5-5 d'aspartame et de 3,3-diméthylbutyraldéhyde à température ambiante par de l'hydrogène à une pression de 3 bars en présence d'un catalyseur à base de platine comme le noir de platine et l'oxyde de platine et en ce que le produit formé est purifié par précipitation et filtration après élimination sous vide de la partie alcoolique du solvant.

# UNIQUEMENT A TITRE D'INFORMATION

Codes utilisés pour identifier les Etats parties au PCT, sur les pages de couverture des brochures publiant des demandes internationales en vertu du PCT.

AT	Autriche	GB	Royaume-Uni	MR	Mauritanie
AU	Australie	GE	Géorgie	MW	Malawi
BB	Barbade	GN	Ginée	NE	Niger
BE	Belgique	GR	Grèce	NL	Pays-Bas
BF	Burkina Faso	HU	Hongrie	NO	Norvège
BG	Bulgarie	IE	Irlande	NZ	Nouvelle-Zélande
BJ	Bénin	IT	Italie	PL	Pologne
BR	Brazil	JP	Japon	PT	Portugal
BY	Bélarus	KE	Kenya	RO	Roumanie
CA	Canada	KG	Kirghizistan	RU	Fédération de Russie
CF	République centrafricaine	KP	République populaire démocratique de Corée	SD	Soudan
CG	Congo			SE	Suède
CH	Suisse	KR	République de Corée	SI	Slovénie
CI	Côte d'Ivoire	KZ	Kazakhstan	SK	Slovaquie
CM	Cameroon	LI	Liechtenstein	SN	Sénégal
CN	Chine	LK	Sri Lanka	TD	Tchad
CS	Tchécoslovaquie	LU	Luxembourg	TG	Togo
CZ	République tchèque	LV	Lettonie	TJ	Tadjikistan
DE	Allemagne	MC	Monaco	TT	Trinité-et-Tobago
DK	Danemark	MD	République de Moldova	UA	Ukraine
ES	Espagne	MG	Madagascar	US	Etats-Unis d'Amérique
FI	Finlande	ML	Mali	UZ	Ouzbékistan
FR	France	MN	Mongolie	VN	Viet Nam
GA	Gabon				

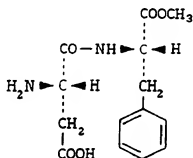
N-N-(3,3-diméthylbutyl)-L-α-aspartyl-L-hexahydropténylalanine  
1-méthyl ester utile comme agent édulcorant, son procédé de préparation.

La présente invention concerne un nouveau composé utile comme agent édulcorant, ainsi que son procédé de  
 5 préparation.

Ce nouveau composé est particulièrement utile pour édulcorer des produits variés, en particulier les boissons, les aliments, les confiseries, les pâtisseries, les chewing-gums, les produits d'hygiène et  
 10 les articles de toilette, ainsi que les produits cosmétiques, pharmaceutiques et vétérinaires.

On sait qu'un agent édulcorant, pour être utilisable à l'échelle industrielle, doit posséder, d'une part, un pouvoir sucrant intense permettant de limiter le coût  
 15 d'utilisation, et, d'autre part, une stabilité satisfaisante, c'est-à-dire compatible avec les conditions d'utilisation.

Parmi les agents édulcorants actuellement commercialisés, un dérivé dipeptidique, le N-L-α-aspartyl-L-phénylalanine 1-méthyl ester, connu sous le  
 20 nom d'aspartame, de formule suivante:

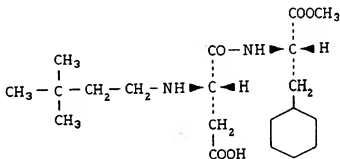


est aujourd'hui le plus utilisé (US 3,492,131). Le pouvoir sucrant de l'aspartame est relativement faible, puisqu'il est inférieur à 200 fois celui du saccharose sur une base pondérale. Malgré d'excellentes qualités organoleptiques, ce composé a pour principal  
 30 inconvénient d'être un produit assez cher, en raison de sa faible intensité édulcorante, mais aussi d'avoir une assez basse stabilité dans certaines conditions d'utilisation des édulcorants, notamment en milieu

neutre, ce qui limite ses champs d'applications industrielles.

En conséquence, il est apparu nécessaire pour l'industrie alimentaire de pouvoir disposer d'un nouvel agent édulcorant qui présenterait une activité édulcorante élevée, ceci afin de diminuer son prix de revient, et qui serait au moins aussi stable et même plus stable que l'aspartame, notamment en milieu neutre.

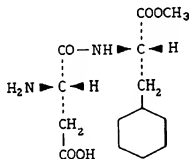
Dans un premier aspect, l'invention concerne un nouveau composé édulcorant, le *N*-[*N*-(3,3-diméthylbutyl)-*L*-α-aspartyl]-*L*-hexahydrophénylalanine 1-méthyl ester de formule :



15

Ce nouveau composé édulcorant est donc un dérivé *N*-alkylé d'un composé hexahydrogéné de l'aspartame (hexahydroaspartame).

L'hexahydroaspartame, de formule :



a déjà été décrit dans la littérature et notamment dans le brevet français FR 2.013.158. Son pouvoir sucrant, assez proche de celui de l'aspartame, est environ 225

25

fois celui du saccharose sur une base pondérale.

Il a été découvert, de façon tout à fait inattendue, que le composé de l'invention est, sur une base pondérale, environ 50 (cinquante) fois plus sucré que l'hexahydroaspartame, environ 60 (soixante) fois plus sucré que l'aspartame et 12 000 (douze mille) fois plus sucré que le saccharose (sucre de table).

Il a de plus été observé que la stabilité du composé de l'invention est plus élevée que celle de l'aspartame dans les conditions courantes d'utilisation pour les préparations alimentaires. Ceci est un avantage d'autant plus important que l'une des limites à l'utilisation de l'aspartame dans certaines préparations alimentaires provient de sa stabilité très faible en milieu proche de la neutralité, c'est-à-dire pour des pH voisins de 7, pH qui sont fréquemment rencontrés dans des produits tels que les produits laitiers, les pâtisseries ou autres préparations qui nécessitent une cuisson à haute température, les chewing-gums, les dentifrices.

Bien qu'obtenu directement à partir de l'aspartame, le composé de l'invention présente l'avantage de ne pas contenir de L-phénylalanine, le groupe phényle de cet amino acide se trouvant réduit en groupe cyclohexyle dans le composé de l'invention. De plus, du fait du pouvoir sucrant très élevé du composé de l'invention, son utilisation dans les produits alimentaires pourra se faire avec des concentrations 60 fois plus faibles que celles de l'aspartame. En conséquence, dans les produits alimentaires, la présence, souvent débattue, de certains constituants de l'aspartame, à savoir la présence de méthanol ou de L-phénylalanine, sera respectivement très fortement réduite ou supprimée par l'emploi du composé de la présente invention.

La présente demande qui vise à couvrir le composé de l'invention en tant qu'agent édulcorant couvre aussi les compositions édulcorantes incorporant à titre d'agent édulcorant le composé de l'invention ainsi que son utilisation pour édulcorer les produits variés rappelés

en introduction.

L'agent édulcorant de la présente invention peut être ajouté à tout produit comestible dans lequel on désire apporter un goût sucré, à condition de l'ajouter en proportions suffisantes pour atteindre le niveau de sucrosité désiré. La concentration optimale d'utilisation de l'agent édulcorant dépendra de facteurs divers tels que, par exemple, les conditions de stockage et d'utilisation des produits, les constituants particuliers des produits et le niveau de sucrosité désiré. Toute personne qualifiée peut facilement déterminer la proportion optimale d'agent édulcorant qui doit être employée pour l'obtention d'un produit comestible en réalisant des analyses sensorielles de routine. L'agent édulcorant de la présente invention est, en général, ajouté aux produits comestibles dans des proportions allant de 0,5 mg à 50 mg d'agent édulcorant par kilogramme ou par litre de produit comestible. Les produits concentrés contiendront évidemment des quantités plus élevées d'agent édulcorant, et seront ensuite dilués suivant les intentions finales d'utilisation.

L'agent édulcorant de la présente invention peut être ajouté sous forme pure aux produits à édulcorer, mais il est généralement mélangé à un support ("carrier") ou à un agent de charge ("bulking agent") approprié en raison de son pouvoir sucrant élevé.

Avantageusement, les supports ou agents de charge appropriés sont choisis dans le groupe constitué par le polydextrose, l'amidon, les maltodextrines, la cellulose, la méthylcellulose, la carboxyméthylcellulose et autres dérivés de la cellulose, l'alginate de sodium, les pectines, les gommes, le lactose, le maltose, le glucose, la leucine, le glycérol, le mannitol, le sorbitol, le bicarbonate de sodium, les acides phosphorique, citrique, tartrique, fumarique, benzoïque, sorbique, propionique, et leurs sels de sodium, potassium et calcium, et leurs équivalents.

L'agent édulcorant de l'invention peut, dans un produit comestible, être employé comme unique agent édulcorant, ou en combinaison avec d'autres agents édulcorants tels que le saccharose, le sirop de maïs, le fructose, les dérivés ou analogues dipeptidiques sucrés (aspartame, alitame), la néohespéridine dihydrochalcone, l'isomaltulose hydrogéné, le stéviolside, les sucres L, la glycyrrhizine, le xylitol, le sorbitol, le mannitol, l'acésulfame, la saccharine et ses sels de sodium, potassium, ammonium et calcium, l'acide cyclamique et ses sels de sodium, potassium et calcium, le sucralose, la monelline, la thaumatine, et leurs équivalents.

Dans un second aspect, l'invention concerne le procédé de préparation du composé précité, procédé qui est caractérisé en ce que l'on traite une solution d'aspartame et de 3,3-diméthylbutyraldéhyde à température ambiante par l'hydrogène à une pression relative de 3 bars (0,3 MPa) en présence d'un catalyseur à base de platine.

Dans une forme avantageuse de réalisation de ce procédé, le catalyseur précité est choisi dans le groupe comprenant le noir de platine et l'oxyde de platine.

Le suivi de l'état d'avancement de la réaction par prélèvement et évaluation du produit formé par chromatographie liquide haute performance (H.P.L.C.) permet alors à l'homme de l'art de déterminer aisément la durée d'hydrogénation appropriée aux conditions utilisées.

Dans une mise en oeuvre actuellement préférée de l'invention, la solution d'aspartame et de 3,3-diméthylbutyraldéhyde est une solution hydroalcoolique de pH 4,5-5 obtenue par mélange d'une solution d'acide acétique 0,1 M et de méthanol, la concentration d'aspartame dans le solvant hydroalcoolique étant comprise entre 50 et 60 g/L et la concentration de 3,3-diméthylbutyraldéhyde entre 20 et 30 g/L.

Dans un aspect avantageux de l'invention, le produit formé est purifié par précipitation et filtration après

élimination sous vide de la partie alcoolique du solvant.

Le composé de l'invention peut aussi être obtenu à partir d'autres procédés. On peut notamment soumettre le  
5 *N*-L- $\alpha$ -aspartyl-L-hexahydrophénylalanine 1-méthyl ester à une *N*-alkylation réductive par le 3,3-diméthylbutyraldéhyde sous l'action du cyanoborohydrure de sodium ou de l'hydrogène en présence de catalyseurs (voir par exemple Ohfuné et al., Chem. Letters, 1984,  
10 pp. 441-444 et la revue de P. N. Rylander, "Catalytic Hydrogenation in Organic Syntheses", Academic Press, San Diego, 1993, pp. 165-174).

Le procédé de l'invention demeure cependant beaucoup plus avantageux en ce qu'il permet d'obtenir  
15 le nouveau composé édulcorant directement, et en une seule étape, à partir de l'aspartame. Ce procédé permet en effet de réaliser simultanément la *N*-alkylation réductive par le 3,3-diméthylbutyraldéhyde et l'hydrogénation du groupe phényle de l'aspartame en  
20 groupe cyclohexyle.

Cependant, la mise en oeuvre simultanée de la *N*-alkylation réductive et de l'hydrogénation du groupe phényle ne s'est avérée possible que pour un nombre restreint de catalyseurs et dans des conditions  
25 expérimentales très spécifiques qui seules permettent d'obtenir la haute pureté analytique nécessaire pour l'utilisation alimentaire du composé faisant l'objet de l'invention.

Il faut noter que l'utilisation de l'aspartame comme  
30 réactif de base pour préparer le composé de l'invention a nécessité la résolution de certaines difficultés liées aux propriétés de l'aspartame.

En effet, l'aspartame présente une solubilité relativement faible dans la plupart des solvants  
35 organiques; sa solubilité est généralement inférieure à quelques grammes par litre.

Par ailleurs, si la solubilité de l'aspartame est plus élevée dans les milieux aqueux, sa stabilité est cependant relativement faible dans ces milieux.



En outre, toute tentative d'élévation de la température dans le but d'améliorer la solubilité de l'aspartame aggrave ses processus de dégradation.

Le procédé selon l'invention permet l'utilisation de  
5 l'aspartame comme réactif de départ tout en respectant les contraintes de pureté que l'on peut exiger d'un composé dont la destination principale est l'usage alimentaire.

Il a été en effet constaté que la qualité du produit  
10 de l'invention dépend très étroitement des conditions expérimentales appliquées durant la mise en oeuvre du procédé. La nature du catalyseur, et dans une moindre mesure la durée et la pression d'hydrogénation, la nature du milieu réactionnel et son pH se sont ainsi  
15 révélés être des paramètres essentiels.

En résumé, la présente invention décrit un nouveau composé qui présente par rapport à l'aspartame un pouvoir édulcorant 50 fois plus élevé et une plus grande  
20 stabilité tant en milieu neutre qu'en milieu acide. De plus, ce nouveau composé est préparé directement et en une seule étape à partir de l'aspartame, avec un haut rendement et une grande pureté.

La présente invention sera plus complètement décrite  
25 à l'aide des exemples de préparation suivants, qui ne doivent pas être considérés comme limitatifs de la portée de l'invention.

#### EXEMPLE 1

30 Dans un réacteur équipé d'une agitation permettant d'assurer un très bon transfert de l'hydrogène gazeux dans la phase liquide, on introduit sous agitation et dans l'ordre : 60 cm<sup>3</sup> d'une solution aqueuse d'acide acétique 0,1 M, 1 g de noir de platine (Aldrich n°  
35 20,591-5 : Platinum black), 2,55 g de 3,3-diméthylbutyraldéhyde, 30 cm<sup>3</sup> de méthanol et 5 g d'aspartame.

Après avoir purgé le réacteur par un courant d'azote, le mélange est soumis à une hydrogénation à la pression relative de 3 bars (0,3 MPa) et à température ambiante. L'avancement de la réaction est contrôlé par 5 prélèvement d'un échantillon brut et dosage du produit formé par chromatographie liquide haute performance (H.P.L.C.). La concentration en produit désiré est déterminée par comparaison avec une courbe d'étalonnage préalablement établie. Après 72 heures d'hydrogénation, 10 on observe la formation de 97 % du produit attendu.

La réaction est alors interrompue en purgeant le réacteur par un courant d'azote et en séparant le catalyseur par filtration sur filtre fin (0,5 µm). Si 15 besoin est, le filtrat est ajusté à pH 5 par addition de quelques gouttes d'une solution d'hydroxyde de sodium 1 N. Le méthanol est alors éliminé par évaporation sous vide, la température étant maintenue au-dessous de 40 °C. Un solide blanc précipite rapidement. Le mélange 20 est encore agité quelques heures à température ambiante pour compléter la précipitation. Le produit est séparé par filtration, séché et lavé par environ 50 cm<sup>3</sup> d'hexane. On obtient finalement 4,5 g de *N*-[*N*-(3,3-diméthylbutyl)-*L*-α-aspartyl]-*L*-hexahydrophénylalanine 1-méthyl ester (rendement 69 %) sous la forme d'une 25 poudre blanche de grande pureté (supérieure à 98 % par H.P.L.C.).

#### EXEMPLE 2

En utilisant le même appareillage, le même solvant 30 et les mêmes réactifs aux mêmes concentrations que ceux décrits dans l'exemple 1, mais en employant comme catalyseur 1 g d'oxyde de platine (produit Aldrich n° 20,603-2 : Platinum(IV) oxide, Adams' catalyst), en effectuant l'hydrogénation à la pression relative de 3 35 bars (0,3 MPa), toujours à température ambiante, la réaction est arrêtée après 72 heures (96 % de produit formé). Après purification par précipitation suivant le protocole décrit dans l'exemple 1, on obtient 4,5 g du produit attendu (rendement 69 %) sous forme de poudre

blanche de très grande pureté (supérieure à 98 % par H.P.L.C.).

- La pureté du composé préparé suivant le procédé de l'invention est contrôlée par les techniques classiques de chromatographie sur couche mince, spectrométrie en infrarouge, spectrométrie en ultraviolet, chromatographie liquide haute performance (H.P.L.C.), analyse thermique, pouvoir rotatoire, résonance magnétique nucléaire et analyse centésimale.

Les critères physiques obtenus pour le composé préparé selon l'invention sont donnés ci-après.

- 15 Formule moléculaire :  $C_{20}H_{36}N_2O_5$ .

Poids moléculaire : 384,51.

- 20 Teneur en eau (méthode de Karl Fischer) : 3 à 5 %.

Chromatographie sur couche mince : Gel de silice 60 F254 sur feuilles d'aluminium (Merck n°5554), éluant : butanol-acide acétique-eau (8:2:2), révélation à la ninhydrine : Rf : 0,62.

- 25 Spectre infrarouge (KBr)  $cm^{-1}$  : 3514 (HOH), 3367, 3195 (NH), 2957, 2920, 2850 (CH), 1755 (COOCH<sub>3</sub>), 1659 (CONH), 1620-1593 (COO<sup>-</sup>), 1450, 1388, 1199, 1177, 773.

- 30 Spectre ultraviolet : maximum à 222 nm.

- Chromatographie liquide haute performance sur colonne Merck de type "Lichrospher 100 RP-18 endcapped", longueur 244 mm, diamètre 4 mm, éluant : acétate d'ammonium 65 mM - acétonitrile (50:50), débit : 1 ml/min, détecteur : réfractomètre, temps de rétention 4,9 min.

- 40 Analyse thermique différentielle de 40 à 350 °C à 10 °C/min : point de fusion 88 °C, pas de décomposition au-dessous de 200 °C.

Pouvoir rotatoire :  $[\alpha]_{D_{20}} = -40^{\circ} \pm 1,25$  (c = 2, méthanol).

5 Spectre de résonance magnétique nucléaire (H, 200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 0,86 (s, 9 H), 1,12 à 1,62 (m, 12 H), 2,3 à 2,45 (m, 5 H), 2,9 (m, 2 H), 3,55 (m, 1 H), 3,61 (s, 3 H), 4,4 (m, 1 H), 8,5 (d, 1 H).

10 Analyse centésimale : trouvé (théorique pour 4,5 % d'eau) :  
C 59,63 (59,78), H 9,15 (9,51), N 6,66 (6,97), O 23,35 (23,72).

15 Le pouvoir édulcorant du composé de la présente invention a été évalué par un groupe de huit personnes expérimentées. Pour cela, le composé, en solution aqueuse à des concentrations variables, est comparé, sur le plan gustatif, à une solution témoin de saccharose à 20 2 %, à 5 % ou à 10 %. Le pouvoir édulcorant du composé, testé par rapport au saccharose, correspond alors au rapport pondéral qui existe entre le composé et le saccharose à égale intensité édulcorante, c'est-à-dire quand les saveurs sucrées de la solution du composé 25 testé et de la solution témoin de saccharose sont considérées, par une majorité de personnes, avoir la même intensité édulcorante.

Le pouvoir édulcorant du composé de l'invention correspond approximativement, sur une base pondérale, à 30 12 000 fois celui du saccharose par comparaison avec une solution de saccharose à 2 %, à 10 000 fois par comparaison avec une solution de saccharose à 5 % et à 5 000 fois par comparaison avec une solution de saccharose à 10 %.

35 La stabilité du composé de l'invention et de l'aspartame a été mesurée en dosant, par chromatographie liquide haute performance, la quantité de produit restant après un vieillissement accéléré par chauffage

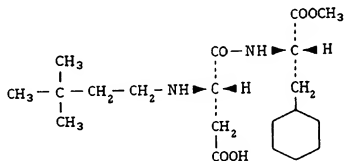
prolongé à 70 °C en milieu neutre (tampon phosphate à pH 7) ou en milieu acide (tampon phosphate à pH 3). La stabilité du composé ainsi testé est évaluée par sa demi-vie (temps correspondant à 50 % de dégradation).

- 5 Dans la figure 1 annexée, est donné un diagramme comparatif des courbes de stabilité de l'aspartame (courbe a) par rapport au composé de l'invention (courbe b) en milieu acide à pH 3; le composé de l'invention présente une demi-vie d'environ 60 heures,
- 10 alors que la demi-vie de l'aspartame dans les mêmes conditions n'est que de 24 heures, ce qui correspond, pour le composé selon l'invention, à une stabilité 2,5 fois plus élevée que celle de l'aspartame.

- Dans la figure 2 annexée, est donné un diagramme
- 15 comparatif de la courbe de stabilité de l'aspartame (courbe a) par rapport au composé de l'invention (courbe b) à pH 7; le composé de l'invention présente une demi-vie d'environ 11 heures, alors que la demi-vie de l'aspartame dans les mêmes conditions n'est que de 10
- 20 minutes, ce qui correspond, pour le composé selon l'invention, à une stabilité 66 fois plus élevée que celle de l'aspartame.

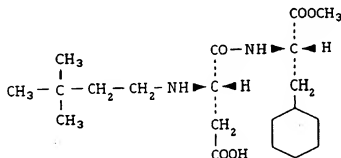
REVENDICATIONS

1. Composé édulcorant caractérisé en ce qu'il s'agit du  
*N*-(*N*-(3,3-diméthylbutyl)-*L*-α-aspartyl)-*L*-hexahydrophé-  
 5 nylalanine 1-méthyl ester de formule :



10

2. Procédé de préparation du *N*-(*N*-(3,3-diméthylbutyl)-*L*-  
 α-aspartyl)-*L*-hexahydrophénylalanine 1-méthyl ester de  
 formule :



15

- caractérisé en ce que l'on traite une solution  
 d'aspartame et de 3,3-diméthylbutyraldéhyde à  
 température ambiante par de l'hydrogène à une pression  
 20 relative de 3 bars en présence d'un catalyseur à base de  
 platine.

3. Procédé selon la revendication 2 caractérisé en ce  
 que le catalyseur est le noir de platine ou l'oxyde de  
 25 platine.

4. Procédé selon les revendications 2 et 3 caractérisé en ce que la solution d'aspartame et de 3,3-diméthylbutyraldéhyde est une solution hydroalcoolique de pH 4,5-5 obtenue par mélange d'une solution d'acide  
5 acétique 0,1 M et de méthanol.
5. Procédé selon les revendications 2 à 4 caractérisé en ce que la concentration d'aspartame dans le solvant hydroalcoolique est comprise entre 50 et 60 g/L et la  
10 concentration de 3,3-diméthylbutyraldéhyde est comprise entre 20 et 30 g/L.
6. Procédé selon les revendications 2 à 5 caractérisé en ce que le produit formé est purifié par précipitation et  
15 filtration, après élimination sous vide de la partie alcoolique du solvant.

1 / 2

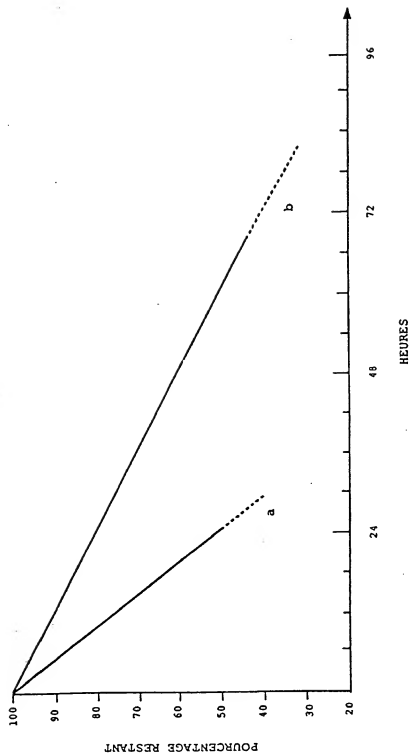


FIGURE 1 : STABILITE COMPAREE (pH 3, 70 °C)



2 / 2

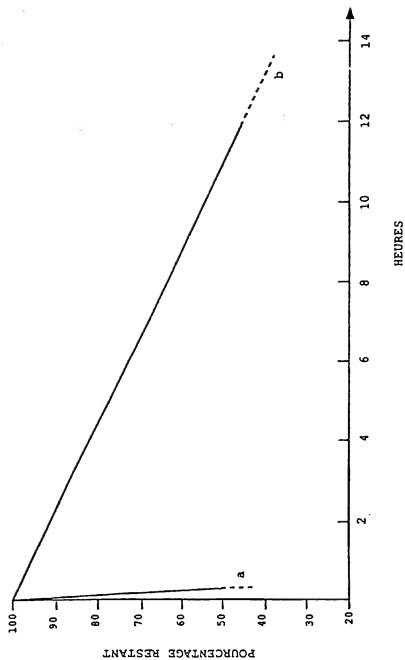


FIGURE 2 : STABILITE COMPAREE (pH 7, 70 °C)

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

 Intern: 1 Application No  
 PCT/FR 95/00588

 A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER  
 IPC 6 C07K5/06

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 6 C07K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	AT, A, 294 035 (G D SEARLE & CO.) 10 November 1971 see the whole document -----	1-6

☐ Further documents are listed in the continuation of box C.☒ Patent family members are listed in annex.

\* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another claim or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"B" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

31 August 1995

Date of mailing of the international search report

11.09.95

Name and mailing address of the ISA

 European Patent Office, P.B. 5818 Patroiaan 2  
 NL - 2280 HT Rijswijk  
 Tel: (+31-70) 340-2040, Tx: 31 651 epo nl,  
 Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Masturzo, P

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

Inventor: u Application No  
PCT/FR 95/00588

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
AT-A-294035	15-10-71	NONE	

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demar internationale No  
PCT/FR 95/00588

<b>A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE</b> <b>CIB 6 C07K5/06</b>	
Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB	
<b>B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE</b> Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement) <b>CIB 6 C07K</b>	
Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche	
Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si cela est réalisable, termes de recherche utilisés)	
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS</b>	
Catégorie : Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
<b>A</b> AT,A,294 035 (G D SEARLE & CO.) 10 Novembre 1971 voir le document en entier -----	1-6
<input type="checkbox"/> Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents	
<input checked="" type="checkbox"/> Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe	
<b>* Catégories spéciales de documents cités :</b>	
<b>"A"</b> document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent	<b>"T"</b> document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et s'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention
<b>"E"</b> document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date	<b>"X"</b> document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément
<b>"L"</b> document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (celle qui l'indiquée)	<b>"Y"</b> document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier
<b>"O"</b> document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens	<b>"A"</b> document qui fait partie de la même famille de brevets
<b>"P"</b> document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée	
Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée  <b>31 Août 1995</b>	Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale  <b>11. 09. 95</b>
Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale Office Européen des Brevets, P.B. 5318 Patentaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tél. (+ 31-70) 340-2040, Tx. 31 631 epo nl, Fax (+ 31-70) 340-3016	Fonctionnaire autorisé  <b>Masturzo, P</b>

**RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE**

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Demande internationale No

PCT/FR 95/00588

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevets	Date de publication
AT-A-294035	15-10-71	AUCUN	